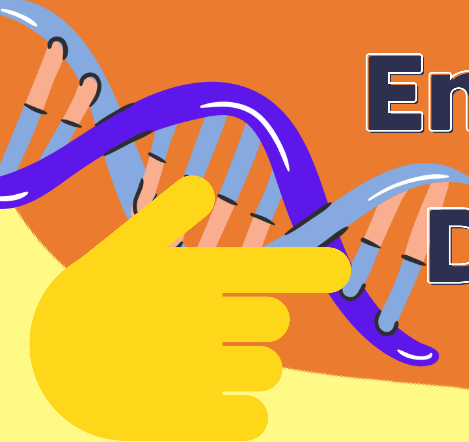
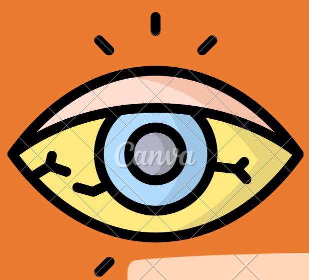
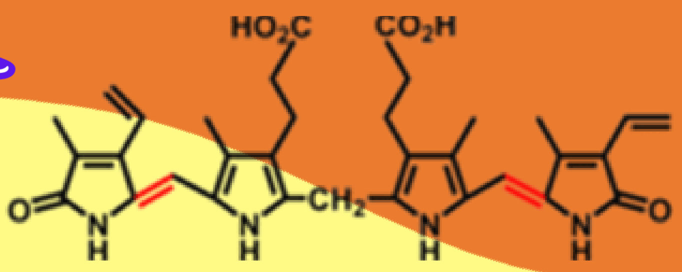
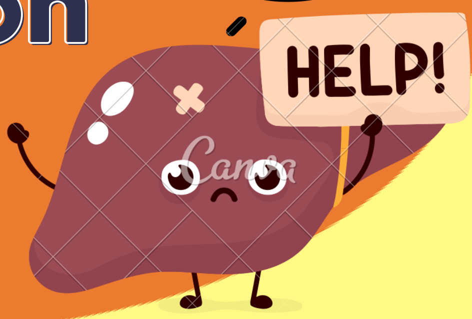


Enfermedad de Dubin Johnson







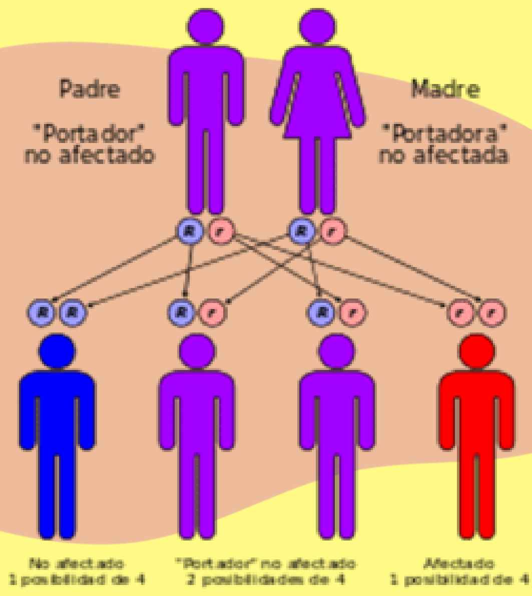
PREVALENCIA

- El síndrome de Dubin Johnson es raro.
- Se encuentra en todas las razas y nacionalidades.
- Frecuente en los judíos iraníes y marroquíes que viven en Israel, con 1 de cada 1300 personas afectadas (1,2).



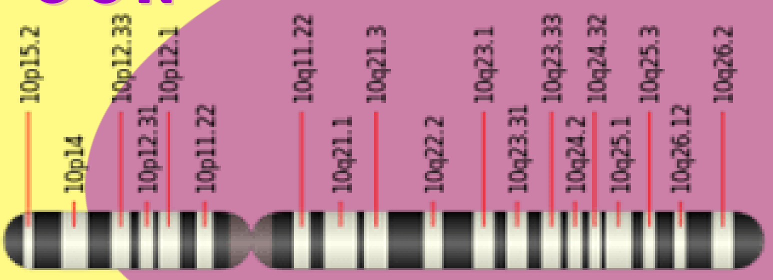
QUE ES?

- Hiperbilirrubinemia hereditaria.
- Es una enfermedad autosómica recesiva, como resultado de una mutación que conduce a una excreción inadecuada de bilirrubina de los hepatocitos.
- Se caracteriza por una elevación de bajo grado de la bilirrubina conjugada y ningún otro signo de daño hepático.
- Descrito en 1954 por Dubin y Johnson (1).



RELACIONADO CON

Cromosoma **10q24**
y contiene 32 exones (3).



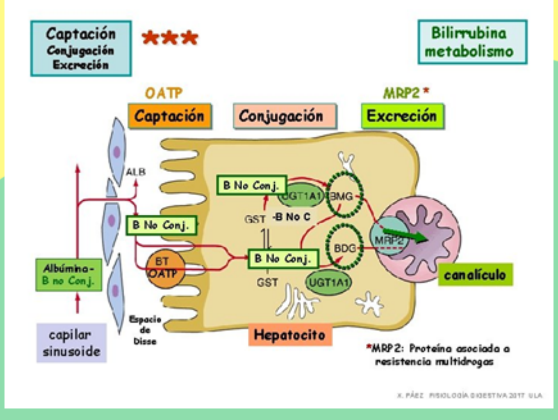
GEN AFECTADO

- Gen del miembro 2 de la subfamilia C del casete de unión a ATP - trifosfato de adenosina.
- Codifica la Proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP2).
- MRP2 participa en el transporte de sustancias fuera de las células y secreción de bilirrubina conjugada de los hepatocitos al sistema de conductos biliares para su excreción.

ABCC2

↓

MRP2



Existen más de 40 mutaciones que pueden:

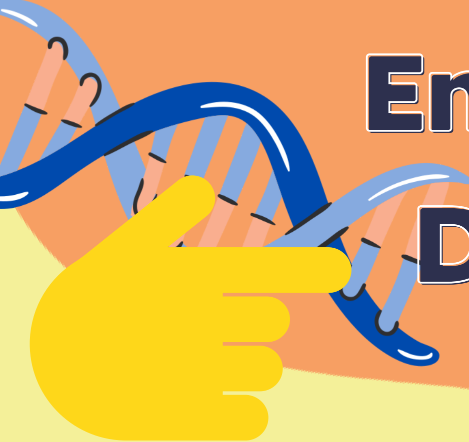
- Alterar la forma en que se produce la proteína MRP2
- Dificultar el transporte de la proteína a la superficie celular
- Hacer que la proteína se descomponga demasiado rápido.

La capacidad para excretar la bilirrubina se ve afectada y los niveles de bilirrubina conjugada aumentan en la sangre (1,3).

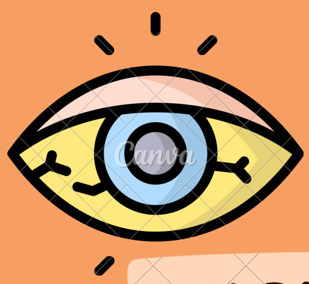
↓

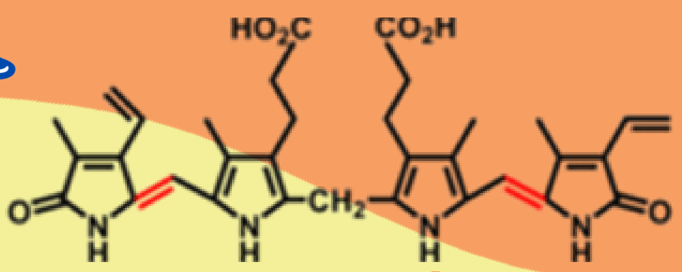
AUMENTO DE BILIRRUBINA EN SANGRE

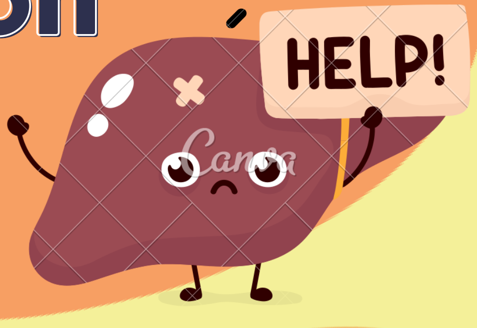
Asignatura	Datos del alumno/a	Fecha
Biologia Molecular Profesor: Alicia Zhingre S.	Apellidos: Romero Ramirez Nombre: Jennyfer Carolina	15/01/2023



Enfermedad de Dubin Johnson







SINTOMATOLOGÍA

- La mayoría adultos jóvenes asintomáticos.
- Ictericia sin hemolisis ni prurito
- Debilidad
- Dolor en abdomen
- Náuseas o vómitos
- Hígado de aspecto negro y arquitectura normal
- Acumulación de pigmento granular oscuro y grueso en los lisosomas de los hepatocitos centrolobulillares (relacionado con la melanina).
- En bebes: hepatomegalia y colestasis. Estos problemas desaparecen durante el crecimietno (1,3).



Pigmento osouro granular grueso en los hepatocitos centrolobulillares.

CONDICIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

- Hiperbilirrubinemia, predominantemente hiperbilirrubinemia conjugada.
- Bilirrubina total: 2 - 5 mg/dl, inusualmente 20-25 mg/dl
- Perfil hepático, hemograma, tiempo de protrombina, albúmina y perfil lipídico normales.
- Característica clásica: inversión de la proporción de subproductos generados durante la hemo síntesis.
- Contenido total de coproporfirina en orina: normal.
- El pronóstico suele ser benigno con una esperanza de vida normal (1).

ISÓMEROS DE COPROPORFIRINA NATURALES,

NORMAL

COPROPORFIRINA I

COPROPORFIRINA III >75%

ENF. DUBIN JOHNSON

COPROPORFIRINA I >80%

COPROPORFIRINA III



PREVENCION

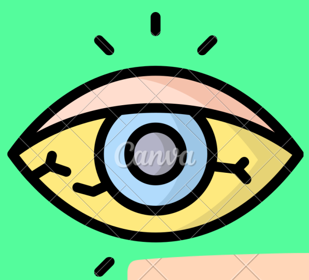
- El síndrome de Dubin-Johnson no puede prevenirse.
- Los pacientes pueden recibir educación sobre su naturaleza benigna
- El diagnóstico es importante para eliminar otros trastornos que pueden conducir a una lesión hepática (2).

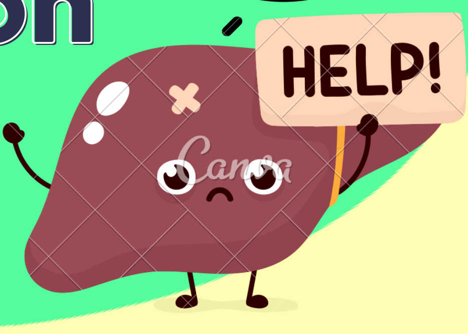


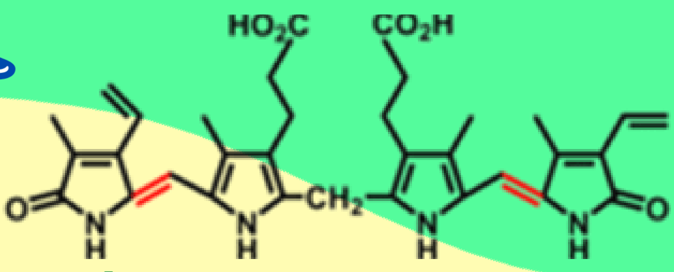
Asignatura	Datos del alumno/a	Fecha
Biologia Molecular Profesor: Alicia Zhingre S.	Apellidos: Romero Ramirez Nombre: Jennyfer Carolina	15/01/2023



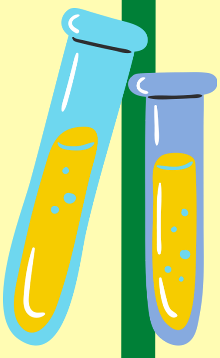
Enfermedad de Dubin Johnson







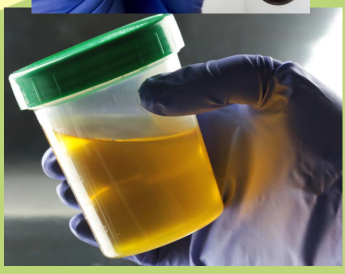
DIAGNÓSTICO

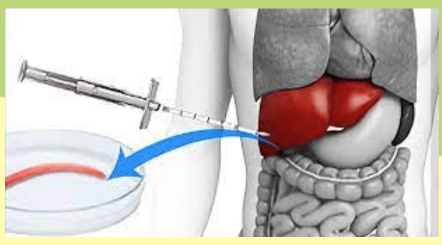


El diagnóstico se basa en:

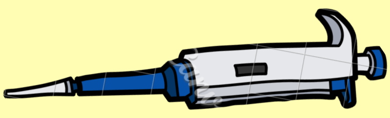
- Presencia de hiperbilirrubinemia conjugada
- Pruebas de función hepática sin otras anomalías.
- Fracción elevada de coproporfirina I en orina.
- Deben evitarse las pruebas diagnósticas invasivas como Biopsia hepatica.
- Genotipificación del gen ABCC2 e se utiliza para estudios científicos y no con fines clínicos (1).



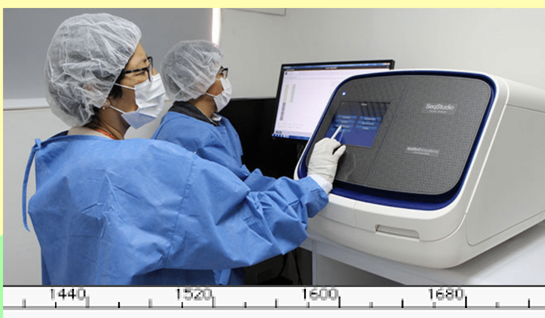


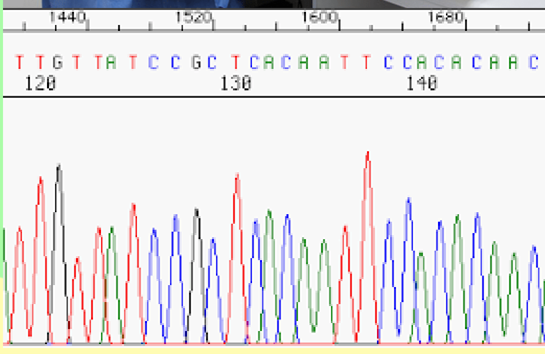


Diagnóstico Molecular: Secuenciación Sanger y predicción funcional de variantes en el gen ABCC2:



- Diagnóstico definitivo
- Detectar mutaciones
- Amplificación completa por PCR de los exones del gen ABCC2.
- Secuenciación - orden exacto de los nucleótidos (bases, G, A, T y C)
- De esta secuencia se deduce la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada.
- Productos de PCR, se secuencian en las orientaciones directa e inversa utilizando un secuenciador de ADN automatizado.
- *Muestra:* Sangre con EDTA, para separación de leucocitos sanguíneos, o tarjeta impregnada con muestra de sangre desecada.







TRATAMIENTO

- Enfermedad benigna,
- No progresa a fibrosis o cirrosis
- **NO requiere ningún tratamiento**
- Fenobarbital y el ácido ursodesoxicólico: colestasis en DJS neonatal (1)



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Talaga ZJ, Vaidya PN. Dubin Johnson Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 14 de enero de 2023]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536994/
2. MedlinePlus Genetics. Dubin-Johnson syndrome [Internet]. National Library of Medicine. 2018 [citado 14 de enero de 2023]. Disponible en: https://medlineplus.gov/genetics/condition/dubin-johnson-syndrome/
3. Kim KY, Kim TH, Seong MW, Park SS, Moon JS, Ko JS. Mutation spectrum and biochemical features in infants with neonatal Dubin-Johnson syndrome. BMC Pediatr [Internet]. diciembre de 2020 [citado 14 de enero de 2023];20(1):369. Disponible en: https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02260-0

Asignatura	Datos del alumno/a	Fecha
Biologia Molecular Profesor: Alicia Zhingre S.	Apellidos: Romero Ramirez Nombre: Jennyfer Carolina	15/01/2023